

症 例

パラコート中毒治療の問題点と

血中濃度測定の意義

森 田 幸 裕¹⁾ 外 山 譲 二¹⁾ 大 村 紘 一¹⁾
 伊 藤 文 弥¹⁾ 萩 原 憲 子²⁾ 武 田 一 久²⁾
 小 川 キヨ子²⁾ 安 原 千 恵子²⁾

緒 言

除草剤として使用されているパラコート製剤による中毒は、治療法の進歩にもかかわらずその致命率は低く、治療の困難さから社会的に注目されている。最近では治療上の限界を正確な重症度の評価と関連させて判断する必要性が指摘されはじめ、血中濃度の検索が必要不可欠になってきた。当院では、川崎医科大学の方法に準じて、血清パラコート定量を試みており、2例の救命例を経験したので報告する。

症 例

症例1：20歳、女性、会社員。

主 訴：嘔気、嘔吐、倦怠感。

家族歴：特記すべき事なし。

既往歴：特記すべき事なし。

現病歴：生来健康、職場の人間関係で悩んでいた。平成1年8月24日AM10：30頃に自殺企図でグラモキソン（パラコート24%含有）約20mlをビールに混ぜて服用し、10分後に嘔吐。AM11：30（約1時間後）に当科へ救急搬入された。

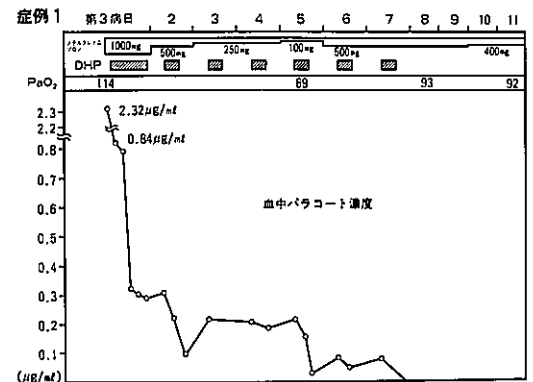
入院時現症：身長162cm、体重52.2kg、血圧150/80mmHg、脈拍は82/min、パラコート臭なし。意識は清明、顔貌興奮状態、眼瞼結膜に貧血なし。眼球結膜に黄疸なし。呼吸は過呼吸。心雑音なし。聴診上は正常呼吸音。心肺骨格系に異常なく、肝腎脾を触れず。腹部は腸ぜんどう音を聴取せず。皮膚の色素沈着なし。神経学的にも異常を認めず。前脛骨部の浮腫も認めず。

入院時検査成績：表1に示したが、貧血なし、凝固系に軽度の異常あり。血液生化学検査で特記すべき異常はなし。尿中パラコート定量が強陽性（20μg/ml）

を示し、血清パラコート濃度は2.32μg/mlと致死量。血液ガスでは、Ph 7.572、Pco2 21.9mmHg、Po2 113.8mmHgと過呼吸の所見であった。胸部X線写真では心肺骨格系に異常なく、CTRは52%で肺うっ血などの所見は認められず。心電図も正常範囲内であった。

臨床経過(図1)：尿中パラコート定性で強陽性であったため、後述の様な当院のプロトコールに従って処置を行い、次いでPM1：30より血液透析(HD)及び血液吸着(DHP)療法を血清パラコート濃度を経時的に測定しながら施行した。PM10：00までHD、DHPを3クール行い、血清パラコート濃度は0.24μg/mlまで低下した。図1に示した様に、第1病日に許容範囲と思われるレベルまで血清濃度を低下させたが、第7病日までにはリバウンドが認められたため、DHPを続けた。パルス療法については、経過を見ながら漸減したが、第5病日に突然PO2の低下が見られたため、再度増量し、新潟大学第二内科のステロイドホルモン減量プロトコールに準じて減量した。当症例は6ヶ月以上経過して、ステロイドも中止して外来で観察しているが、血液ガス、胸部レ線とも肺線維症の所見は認められない。

図 1



1) 頸南病院 内科
 2) 頸南病院 透析室

表1 症例1：入院時検査所見

血液一般	血液生化学	特殊検査成績
RBC 376×10 ⁴ /cmm	Na 139mEq/l	血液ガス
Hb 11.7 g/dℓ	K 3.5mEq/l	PH 7.572
Ht 35.9%	Cl 102mEq/l	PCO2 21.9mmHg
Plt. 16.6×10 ⁴ /cmm	Ca 9.2mg/dℓ	PO2 113.8mmHg
WBC 12100/cmm	IP 3.2mg/dℓ	HCO3 20.1mMol/l
St 10%	BUN 7.2mg/dℓ	BE 1.5mMol/l
Seg 72%	Cre 0.6mg/dℓ	O2 Sat 98.7%
Lym 9%	UA 3.7mg/dℓ	血中パラコート定量 2.32μg/ml
Bas 0%	GOT 151IU/l	尿中パラコート定性 強陽性
Eos 0%	GPT 71IU/l	尿中パラコート定量 20μg/ml
Mono 9%	ALP 145IU/l	心電図 正常範囲内
P.T 13.4S	LDH 347IU/l	胸部レ線 心胸比52%
P.T 13.4S(55%)	CPK 57IU/L	胸部レ線 肺水腫なし
A.P.T.T 36.5S	ChE 4502IU/l	CRP(-)
(正常対照32S)	T.Bil 0.4mg/dℓ	HBSAg(-)
アンチトロンビンIII 119%	TP 7.2g/dℓ	HBSAb(-)
へパプラスチンテスト 96%	Alb 65.9%	血糖値112mg/dℓ
トロンボテスト 45%	T-CHO 219mg/dℓ	
フィブリノーゲン 120mg/dℓ	TG 129mg/dℓ	
血中FDP 10μg/ml未満	S-amylase 70IU/l	

表2 症例2：入院時検査所見

血液一般	血液生化学	特殊検査成績
RBC 506×10 ⁴ /cmm	Na 142mEq/l	血液ガス
Hb 15.3 g/dℓ	K 4.0mEq/l	PH 7.398
Ht 49.3%	Cl 103mEq/l	PCO2 40.9mmHg
Plt. 18.6×10 ⁴ /cmm	Ca 10.0mg/dℓ	PO2 62.1mmHg
WBC 13900/cmm	IP 3.9mg/dℓ	HCO3 25.2mMol/l
St 4%	BUN 11.0mg/dℓ	BE 0.9mMol/l
Seg 88%	Cre 0.9mg/dℓ	O2 Sat 91.7%
Lym 8%	UA 5.9mg/dℓ	血中パラコート定量 0.45μg/ml
Mono 9%	GOT 16IU/l	尿中パラコート定性 強陽性
P.T 15.3S	GPT 11IU/l	心電図 正常範囲内
P.T 43%	ALP 261IU/L	胸部レ線 心胸比56%
A.P.T.T 42.3S	LDH 269IU/l	肺血管陰影増強
(正常対照32S)	CPK 99IU/l	CRP(-)
アンチトロンビンIII 71%	ChE 4795IU/l	HBSAg(-)
へパプラスチンテスト 68%	T.Bil 0.6mg/dℓ	HBSAb(-)
トロンボテスト 53%	TP 7.6g/dℓ	血糖値 84mg/dℓ
フィブリノーゲン 117mg/dℓ	Alb 68.3%	
血中FDP 10μg/ml	S-amylase 64IU/l	

症例2：26歳、男性、会社員。

主訴：口渇感、倦怠感。

家族歴：母親が精神分裂病で加療中。

既往歴：昭和63年より精神分裂症で加療中。

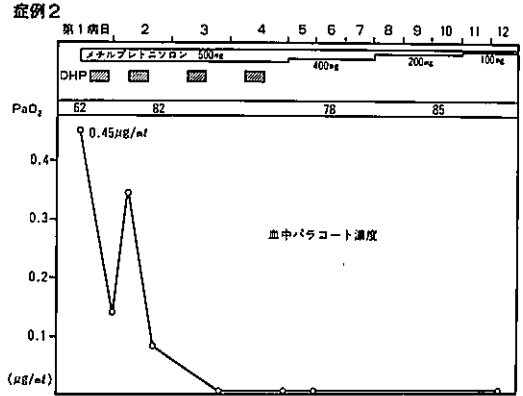
現病歴：平成1年10月27日PM10：00頃に、やはりグラモキソン約5mlを服用した。患者は母親がコップに入れておいたものを誤って飲んでしまったと言う。すぐに嘔気が出現し、自ら咽叫し嘔吐す。うがいをした後にジュースを2本飲んで就眠した。翌日になり、口渇感と倦怠感が出現した。心配になり近医へ受診し、パラコート中毒症の疑いで当科へPM12：30に受診した。

入院時現症：身長173.4cm、体重62.2kg、血圧110/70mmHg、脈拍は72/min、パラコート臭なし。意識は清明、顔貌Apathy、眼瞼結膜に貧血なし。眼球結膜に黄疸なし。呼吸は正常。心雑音なし。聴診上正常呼吸音。心肺骨格系に異常なく、肝腎脾を触れず。腹部は腸ぜんどう音を聴取せず。皮膚の色素沈着なし。神経学的にも異常を認めず。前脛骨部の浮腫も認めず。

入院時検査成績：表2に示したが、貧血はないが白血球増多。凝固機能やや低下するもDIC(-)。血液生化学検査で特記すべき異常なし。尿中パラコート定量は強陽性を示し、血清パラコート濃度は0.45 $\mu\text{g}/\text{ml}$ と服用後の時間経過から見ると致死量であった。血液ガスではPh7.398、Pco2 40.9mmHg、Po2 62.1mmHg、O2 Sat 91.7%と中等度の拡散障害の所見であった。胸部レ線写真では心骨格系に異常なく、CTRは56%で肺血管陰影が軽度増強していた。心電図は、正常範囲内であった。

臨床経過(図2)：尿中パラコート定性で強陽性であったため、後述の様な当院のプロトコールに従って処置を行い、次いでPM2：00よりHD及びDHPを施行した。図2に示すように、PM6：30の検査で血清パラコート濃度は0.13 $\mu\text{g}/\text{ml}$ まで低下したので1クールで中止した。第2病日ではリバウンドが認められたため、DHPを第4病日まで続けた。当症例は入院時に既に中等度の拡散障害が認められたため、パルス療法はメチルプレドニソロン500mgを第4病日まで使用し、以後順調に漸減した。当症例も、6ヶ月以上経過して、ステロイドも中止して外来で観察しているが、血液ガス、胸部レ線とも肺線維症の所見は認められない。

図2



考 案

パラコートは農薬の中では最も致死性が高く、その中毒症の予後は、厳しい状況にある。現在では、ある程度以上服用した場合は、救命不能なので、Intensive Careは諦めるコンセンサスができてつある。しかしながら製剤変更で、パラコート濃度が24%から5%に低下したことにより今後は、救命可能症例の増加が見込まれる。我々の報告¹⁾でも救命例は、低濃度の服用例であった。今回の2症例は高濃度のグラモキソンであったが、比較的少量であったため救命できたと思われる。でき心で服用、救命を希望しながら不幸な予後をもたらす症例を最大限どこまで救命できるのか指標を設けることが、この治療上最も必要なことと思われる。

パラコート中毒の重症度の評価として、推定服用量の概算がある。これは患者または家族の証言や嘔吐までの時間、量などで類推するわけであるが、粘膜から速やかに吸収されるため消化管内残留の程度により不定で指標にはなりにくい。また臓器障害の程度は、入院直後には予測できないことが多く、臓器障害がでてからでは遅い²⁾。尿中パラコート濃度は、濃縮率によって変化するため定性にしか当たらない。従って血中濃度の測定が必要不可欠なわけである。重症度の指標としては、来院時の血清パラコート濃度と服用後来院までの時間との関係で表すProudfootの生存曲線(図3)³⁾、来院時の血清パラコート濃度と、服用後から集中治療開始までの時間の積を指標とする鹿児島大学救急部の重症度指数(SIPP)(図4)⁴⁾などが知られている。図3³⁾に示したように、Proudfootの生存曲線上でみると2症例とも、ほぼ致死域に入り、治療法の進歩によりこれらの指標も不十分になってきた。今日

ではさらに血清濃度がどの程度までなら救命可能なの
かを見極め、治療の指標として有用な限界濃度をいっ
そう高めていくことが求められている。

図3

Proudfootの生存曲線(1979年)

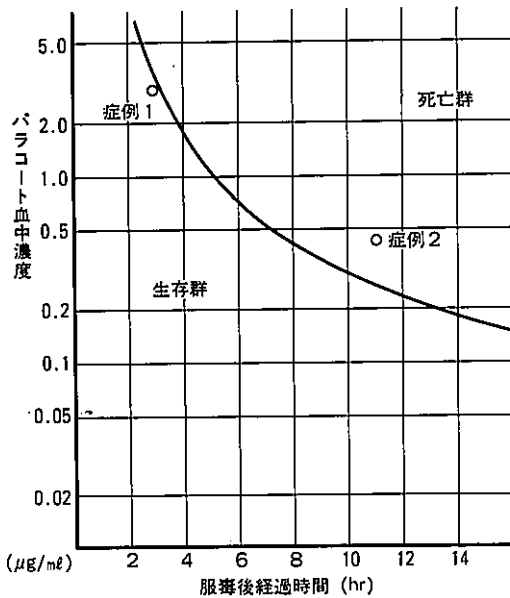


図4

重症度指数(鹿児島大学, 1988年)

症例1 : $2.32(\mu\text{g}/\text{ml}) \times 3(\text{hr}) = 6.96$

症例2 : $0.45(\mu\text{g}/\text{ml}) \times 16(\text{hr}) = 7.20$

(来院時パラコート血中濃度) × (服用後集中治療開始までの時間)

医療環境が厳しくなっており、尿中定性を根拠に治
療にあたる時期は過ぎた。血清パラコート定量分析法に
は、比色定量法⁵⁾⁶⁾、高速液体クロマトグラフィー法
(HPLC法)⁷⁾⁸⁾、ガスクロマトグラフィー法⁹⁾などが
報告されているが設備の面で、比色定量法が一般病院

では最も適していると考えられる。当院では、Knepl
1の塩析法を改良し、血清パラコート濃度測定を行っ
た川崎医科大学中央検査部の方法に準じ、既存の分光
光度計を用いて、定量及び検量線を作成し、ルーチン
の検査として利用している¹⁰⁾。我々はパラコート中毒
症治療プロトコールとして、尿中パラコート定性で陽
性であることを確認し、すぐに血液吸着(DHP)及び
血液透析(HD)の併用療法を準備する。一方で、
生食及び微温湯による胃洗浄を洗浄液の定性で陰性
になるまで10ℓ以上強力に行う。次いでグリセリン浣腸、
硫酸マグネシウムのレビン管よりの投与、プロスタグ
ランジンF_{2α}(プロスタルモンF)の点滴静注によ
る下痢の誘発を頻回に行う。輸液は末梢血管の留置針
か透析用ダブルルーメンカテーテルから行い、DIC
発症時の出血源となる中心静脈カテーテルは原則と
して留置しない。大量輸液と大量利尿を腎不全の程度に
あわせて行う。これらの処置は、一刻も早く消化管内
のパラコートを体外へ除去することを目的としており、
2症例とも充分な排泄を得た。次いで体液中の浄化目
的として、準備ができ次第、HDとDHPの併用療法
を行う。大量の胃洗浄、強制的な下痢、輸液と強制利
尿による電解質アンバランスの補正、必発のアシドー
シスの補正、適正体重の維持、また高濃度の場合には除
去も期待できる¹¹⁾等の理由でパラコート中毒症に限っ
て、長時間のDHPにはHDの併用が不可欠であると
考えている。我々はパラコートの血清濃度が測定感度
以下になるまで、HD、DHPを施行しているが、長
時間のDHPによる血小板減少、凝固因子の減少によ
る出血傾向がパラコートによるDICと複合し、問題
になる。今後は血漿分離してのDHPを試みたいと考
えている。注目すべき点は2症例ともに、翌日には再
び血中濃度が上昇していることである。消化管からの
再吸収や組織からの回帰が考えられるが、血清濃度を
測定しながら徹底的にDHPで除去した。つぎにパル
ス療法であるが、メチルプレドニソロンを甲田ら¹¹⁾
に準じて行い漸減後は、プレドニンの経口投与に切り替
え新潟大学第二内科のプロトコールに従って漸減した。
ステロイド療法は、Capillary leakの防止、肺線維化
の防止¹¹⁾などに有効であると言われているが、必ずし
も有用性については確立されていない。我々の救命例
では1例は、メチルプレドニソロン減量中に血液ガ
スが悪化し、増量によって改善した事実があり、また
2例目も入院時は拡散障害の所見が認められたにもか
かわらず改善し、肺線維症を防止できたのは、パル
ス療法の効果であると考えている。

我々の救命例においていくつかのポイントを挙げる

ならば、①十分な胃洗浄ができ、マヒ性イレウスを防止できた。②血清濃度を測定しながら迅速に徹底的に吸着を行った。③完全な腎不全を防止でき利尿を維持した。④パルス療法を充分に行い慎重に減量した。この4点は服用量にも関係するが、これを維持できれば救命可能と考えている。

ま と め

予後不良なパラコート中毒症に対し、血清濃度を、川崎医科大学中央検査部の方法に準じ、齊藤ら¹⁰⁾が確立した簡易定量法を用いて測定し、DHP、HDを徹底して行い、2例の救命例を経験したので若干の考察を加えて報告した。①十分な胃洗浄ができ、マヒ性イレウスを防止できた。②血清濃度を測定しながら迅速に徹底的に吸着を行った。③完全な腎不全を防止でき利尿を維持した。④パルス療法を充分に行い慎重に減量した。この4点が救命には不可欠と考えられた。

お わ り に

暗礁に乗り上げた感のある、パラコート中毒の治療に新潟県内では、あまり行われていない血清濃度定量という強力な武器を、外山譲二医長の指導のもとで、既存の器具で工夫し確立した、当院薬剤科の齊藤龍弥・長谷川彰夫薬剤師、検査科の寺島貞夫・小俣直樹・石田啓市技師をはじめとする諸氏の努力に対し、深い敬意と謝意を表するものであります。

文 献

1) 森田幸裕、中野正明：救命救急センターとしての本院の透析療法の現状、新潟市民病院医誌、10/1; 34, 1989.

2) 山本五十年、沢田祐介：パラコート中毒における従来の治療法の限界と問題点、Jpn.J.Toxicol. 2/1; 39; 1989.

3) Proudfoot, A.T., Stewart, M.J., et al.: Paraquat poisoning: Significance of plasma-paraquat concentrations. Lancet, ii; 330, 1979.

4) Sawada, Y., Yamamoto, I. et al.: Severity index of paraquat poisoning. Lancet, i; 1333, 1989.

5) Daniel, J.W., Gage: Absorption and Excretion of Diquat and Paraquat in Rats. Brit. J. Industr. Med. , 23; 133, 1966.

6) Jarvie, D.R.: A Rapid Method for the Emergency Analysis of Paraquat in Plasma using Second Derivative Spectroscopy. Clin. Chim. Acta., 117; 153, 1981.

7) Miller, J.J., Sanders, E.: Measurement of paraquat in serum by high performance liquid chromatography. J. Anal. Toxicol. 3; 1, 1979.

8) 細井洋一、神津 公：高速クロマトグラフィーによる血中パラコートの定量。衛生化学, 31(4)251, 1985.

9) Kawase, S., Kanno, S.: Determination of the herbicides paraquat and diquat in blood and urine by gas chromatography. J. Chromatography. 283. ; 231, 1984.

10) 齊藤龍弥、寺島貞夫、外山譲二：当院における血中パラコート簡易定量法の試み。：厚生連医誌, 5(1); 7, 1989.

11) 甲田 豊、荒川正昭：パラコート中毒に対する治療。：日本医事新報, 3101; 43, 1982.